

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 6 月 14 日 (14.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/41806 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/137, 31/44, 31/4704, 9/08, 9/06, A61P 27/02, 43/00 (74) 代理人: 清水初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/08623 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2000 年 12 月 6 日 (06.12.2000) (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/348048 1999 年 12 月 7 日 (07.12.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ロート製薬株式会社 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒544-8666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 本間陽一 (HONMA, Yoichi) [JP/JP]. 赤木幸恵 (AKAGI, Yukie) [JP/JP]. 松下信利 (MATSUSHITA, Nobutoshi) [JP/JP]. 弘津一郎 (HIROTSU, Ichiro) [JP/JP]; 〒544-8666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: OPHTHALMIC COMPOSITIONS

(54) 発明の名称: 眼科用組成物

(57) Abstract: Ophthalmic compositions having little side effects on the heart can be obtained by using as the active ingredient an adrenergic β receptor agonist having a high selectivity toward adrenergic β_2 receptor. These compositions are usable as preventives or remedies for dry eye disorder and keratoconjunctival disorder.

(57) 要約:

β_2 アドレナリン受容体に高い選択性を有する β アドレナリン受容体作動薬を有効成分として利用することにより、心臓に対する副作用の少ない眼科用組成物とすることができる。本発明の組成物は、乾性眼障害や角結膜障害の予防剤、あるいは治療剤として利用することができる。

WO 01/41806 A1

- 1 -

明細書

眼科用組成物

技術分野

本発明は、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を含む眼科用組成物に関する。

背景技術

涙液は、角膜、結膜からなる眼球表面を覆って、角結膜の湿潤性を保持し乾燥を防ぐと同時に、角膜表面を平滑に保ち、鮮明な像を見るための透明な光学透光体として機能している。また、ウイルスや細菌などの感染を防ぐための抗体に代表される数多くの成分を含んでいる。更に、異物混入時や、角結膜の細胞老廃物に対しては、それらを洗い流す役割を果たしている。加えて無血管組織である角膜への酸素、水分、栄養分の供給源として、あるいは角結膜障害時（角膜や結膜の障害）には、種々の生理活性物質の供給源となって、積極的に創傷治癒へ貢献している（Ocular Surface の診断と治療，24-30（1993））。

涙液分泌の異常を伴う涙液分泌減少症、眼球乾燥症、ドライアイ、乾性角結膜炎等の治療方法としては、人工涙液により、不足している涙液を外部から補充する方法や、粘性剤等を配合することによって人工涙液の結膜嚢内滞留時間を延長させる方法等が知られている。しかしながら、実際の涙液中には、前述の様な種々の生理活性物質が数多く存在し、眼球表面の恒常性維持および機能回復（障害治癒）に貢献しているため、人工涙液等による水分補給では、涙液の役割を代用するには不十分である。したがって、涙液の分泌促進を量的にも質的にも改善することができる薬剤が望まれている（あたらしい眼科，14，1631-1636（1997））。

- 2 -

β アドレナリン受容体作動薬であるイソプロテレノールが涙液分泌量を促進することは、以前から報告されている (Invest Ophthalmol Vis Sci., 20, 110-116 (1981))。 β アドレナリン受容体には、 β_1 と β_2 の2つのサブタイプが存在する。 β_1 は主に心臓に、また β_2 は主に平滑筋や骨格筋に分布している。イソプロテレノールは、 β_1 および β_2 のいずれの受容体に対しても強力に作用する非選択的 β アドレナリン受容体作動薬であることから、 β_1 アドレナリン受容体が多く存在する心臓にも作用し、心循環系の副作用の原因となることが多い。具体的には、心拍数増加や心収縮力増強などの副作用を誘引する。そのため、たとえば気管支拡張剤として非選択的 β アドレナリン受容体作動薬を投与した場合、しばしば心循環系の副作用を伴う。したがって、イソプロテレノールの涙液分泌促進作用を利用して涙液分泌改善剤とすることは副作用面から困難である。

一方、近年、 β アドレナリン受容体作動薬の中には、 β アドレナリン受容体サブタイプの臓器分布から副作用軽減と作用の持続性を持たせることを目的として、心臓に分布の少ない β_2 アドレナリン受容体に対して選択性が高い薬剤、いわゆる選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬が開発されている。選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬は、平滑筋の β_2 アドレナリン受容体に直接作用し、気管支や血管を拡張し、また子宮を弛緩させる等の作用があるので、気管支喘息や切迫流産等の治療に用いられる。この種の薬剤は、治療量では心循環系に対しては作用せず、心拍数増加作用や心収縮力増強作用は観察されない。しかしながらこれらの β_2 アドレナリン受容体選択的な β アドレナリン受容体作動薬に関して、涙液分泌量の促進、涙液タンパク分泌濃度の増加、および角結膜障害や乾性眼障害に対する作用については報告されていない。

発明の開示

本発明は、心臓に対する副作用が少ない眼科用組成物の提供を課題としている。より具体的には、心臓に対する副作用を低く抑え、涙液分泌を促進する組成物の

- 3 -

提供が本発明の課題である。また、涙液に含まれるタンパク分泌濃度を増加させることができる組成物の提供が本発明の課題である。

本発明者らは、涙液の分泌とともに、特に生理活性物質として働く涙液タンパク質の分泌を促進する化合物が、乾性眼障害や角結膜障害に対して有用であると考えた。更に涙液分泌促進活性を持つ薬剤の候補化合物として、 β アドレナリン受容体作動薬を選択した。 β アドレナリン受容体を標的とする涙液分泌改善剤を開発するためには、心臓に対する副作用を避けなければならない。本発明者は、この課題を解決するために、涙腺と心臓における β アドレナリン受容体のサブタイプの分布に着目した。すなわち、心臓には β_1 アドレナリン受容体が多く分布し、逆に涙腺には β_2 アドレナリン受容体が多く分布する。本発明者は、両者のサブタイプの違いを利用すれば、心臓に対する副作用を避けることができるのではないかと考えた。そして、 β_2 アドレナリン受容体に高い選択性を有する β アドレナリン受容体作動薬を利用することによって、心臓に対する副作用の少ない涙液分泌改善剤を提供できることを見出した。更に、 β_2 アドレナリン受容体作動薬が涙液分泌促進作用に加えて涙液中のタンパク濃度増加作用を有することを確認して本発明を完成した。すなわち本発明は、以下の組成物、並びに副作用の抑制方法に関する。

- 〔１〕 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を有効成分として含有することを特徴とする乾性眼障害および／または角結膜障害による疾患の治療用および／または予防用の組成物。
- 〔２〕 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を有効成分として含有することを特徴とする、乾性角結膜炎、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、ドライアイ、加齢乾性眼、スチーブンスージョンソン症候群、角膜上皮障害、角膜上皮剥離、角結膜潰瘍からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の治療用および／または予防用の組成物。

- 4 -

- 〔3〕 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の、 β_2 アドレナリン受容体への選択性がイソプロテレノールの10倍以上高いことを特徴とする〔1〕または〔2〕に記載の組成物。
- 〔4〕 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬が、クレンブテロール、フェノテロール、プロカテロール、サルブタモール、サルメテロール、ヘキソブレナリン、ビルブテロール、マブテロール、バンブテロール、フォルモテロール、メルアドリン、ツロブテロール、およびレボサルブタモールまたはそれらの塩類からなる群から選択される1種または複数の化合物である〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の組成物。
- 〔5〕 経口投与の製剤であることを特徴とする〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の組成物。
- 〔6〕 非経口投与の製剤であることを特徴とする〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の組成物。
- 〔7〕 非経口投与の製剤が点眼剤または眼軟膏であることを特徴とする〔6〕に記載の組成物。
- 〔8〕 点眼剤または眼軟膏全体に対して0.00001～5 w/v%の選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を含む〔7〕に記載の組成物。
- 〔9〕 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を投与する工程を含む、涙液分泌の改善方法。
- 〔10〕 涙液分泌の改善が、涙液の分泌量の増加、および／または涙液中のタンパク質濃度の上昇である〔9〕に記載の涙液分泌の改善方法。
- 〔11〕 β アドレナリン受容体作動薬を有効成分とする涙液分泌改善剤の副作用を軽減する方法であって、 β アドレナリン受容体作動薬として β_2 アドレナリン受容体に選択的な刺激活性を有する化合物を用いる方法。
- 〔12〕 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を有効成分として含有することを特徴とする涙液分泌改善用組成物。

本発明は、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を有効成分として含有する眼科用組成物である。本発明において眼科用組成物とは、眼局所における疾患の治療や予防を目的として投与される医薬組成物を意味する。したがって、たとえば点眼剤、眼軟膏剤などの局所投与製剤の他にも、経口投与製剤のような眼局所に直接投与しない製剤であっても、眼局所の疾患の治療や予防を目的として投与されるものは、本発明の眼科用組成物に含まれる。本発明に用いる β_2 アドレナリン受容体作動薬は、 β_2 アドレナリン受容体に選択的に作用する化合物、すなわち選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬である。選択性とは、副作用として現れる心臓に対する作用を無視できる投与量において、気管支拡張作用および／又は、肺機能改善作用などの β_2 アドレナリン受容体に特異的な刺激活性が認められることを意味する。選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬は、 β_1 アドレナリン受容体に対する刺激活性と β_2 アドレナリン受容体刺激活性の比率を指標とした場合、 β_2 アドレナリン受容体への選択性が高い。そのため、心循環系に対して、心拍数増加や心臓の興奮等への著明な影響を及ぼさない。

β_2 アドレナリン受容体への選択性は、 β_1 アドレナリン受容体に支配される薬理活性と、 β_2 アドレナリン受容体に支配される薬理活性の比率を指標として表すことができる。 β_1 アドレナリン受容体に支配される薬理活性は、たとえば摘出心房の拍動数増加作用を示す濃度（EC50）によって表される。一方、 β_2 アドレナリン受容体に支配される薬理活性は、摘出気管平滑筋、もしくは摘出子宮平滑筋に対する弛緩作用を示す濃度（EC50）で表すことができる。そして β_2 アドレナリン受容体への選択性は、前者（ β_1 ）のEC50を後者（ β_2 ）のEC50で除した数値によって表すことができる。この数値が大きい化合物ほど β_2 アドレナリン受容体への選択性が高いことを示す。本発明において、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬とは、 β_2 アドレナリン受容体への選択性がイソプロテレノールよりも高いものを示す。なお薬理活性を比較するための摘出臓器は、一般にモルモットのものが用いられる。

- 6 -

より好ましくは、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬とは、 β_2 アドレナリン受容体への選択性が、イソプロテレノールの10倍以上高いもの、好ましくは100倍以上、より好ましくは1000倍以上高いものを示す。選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の気管平滑筋への選択性を例示すると、フェノテロールはイソプロテレノールの約20倍、サルブタモールは約30倍、ビルブテロールは約260倍、フォルモテロールは約630倍、プロカテロールは約2000倍、クレンブテロールは約7000倍である。なおここで比較の基準としたイソプロテレノールは、塩酸塩や硫酸塩の形で用いることもできる。

あるいは、 β_1 アドレナリン受容体に対する親和性の10倍以上の高い親和性で β_2 アドレナリン受容体に結合する、治療的に有効な量の選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を、本発明の涙液分泌改善剤に利用することができる。選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の β_2 アドレナリン受容体に対する親和性は、 β_1 アドレナリン受容体に対する親和性の好ましくは100倍以上、より好ましくは1000倍以上である。 β_1 あるいは β_2 アドレナリン受容体に対する結合親和性は公知の方法によって確認することができる。たとえば β_1 アドレナリン受容体では、心筋組織を、 β_2 アドレナリン受容体では、肺組織を用い、競合結合アッセイにて測定することができる。

本発明の組成物は、 β_2 アドレナリン受容体に選択的に作用する作動薬を用いたことにより、この受容体の分布が少ない心臓には作用しない。そのため、 β アドレナリン受容体作動薬を有効成分としながら、心臓に対する副作用を効果的に抑制することができる。その結果、涙液分泌の改善効果を期待できる投与量においては、心臓に対する副作用は無視することができる。

本発明に用いる β_2 アドレナリン受容体作動薬としては、たとえばクレンブテロール、フェノテロール、プロカテロール、サルブタモール、サルメテロール、ヘキサブレナリン、ビルブテロール、マブテロール、バンブテロール、フォルモテロール、メルアドリン、ツロブテロール、およびレボサルブタモール等の選択

的 β_2 アドレナリン受容体作動薬またはそれらの塩類を示すことができる。更にこれらの選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の誘導体、およびその塩を用いることもできる。なお本発明において、塩類とは医薬として許容される無毒性塩である。このような塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、吉草酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、あるいはフマル酸塩等が示される。これらの薬剤はいずれも β_1 アドレナリン受容体に比べて β_2 アドレナリン受容体に選択的に高い親和性を持つ。選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬は、構造の修飾により、気管支拡張作用持続時間が6時間未満の短時間作用型と、6時間以上の長時間作用型に分けられる。本発明においては、いずれの作用型を用いることもできる。中でも、角膜表面の保護の持続性の面から、長時間作用型がより好ましい。長時間作用型には、ビルブテロール、フェノテロール、プロカテロール、クレンブテロール、マブテロール、サルメテロール、フォルモテロール、あるいはツロブテロール等が含まれる。本発明において、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬は、単一で用いることもできるし、複数の化合物を組み合わせて利用することもできる。

涙液には、IgG、IgA、EGF、ラクトフェリン、FGF、リゾチーム、あるいはフィブロネクチン等のタンパク質が分泌されている。これらの選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬は、いずれも涙液分泌の促進作用を有する。またこれらの選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬は、涙液タンパク分泌に対して促進的に働く生理学的および薬学的に許容し得る化合物である。したがって、これらの化合物を配合することによって、涙液分泌の促進効果や、角結膜組織の修復機能などを持った様々なタンパク質の分泌促進を期待できる。具体的には、IgGやIgAの分泌増加に伴う感染防御機能の向上、EGF、ラクトフェリン、FGF、リゾチームなどの生理活性物質の分泌増加に伴う角結膜組織の修復、あるいは角膜上皮の細胞増殖と分化の促進が期待でき、角結膜障害を伴う疾患の治療および／または予防に使用できる。

- 8 -

本発明によって選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を有効成分として含有する眼科用組成物、あるいは涙液分泌改善剤が提供される。本発明による組成物は、涙液の分泌量を促進する作用、および／または涙液中へのタンパク質の分泌促進作用を有する。本発明の組成物は、望ましい態様においては、涙液の分泌量を促進するのみならず、涙液中へのタンパク質の分泌促進作用を有する。

本発明の組成物は、その涙液分泌改善作用によって、涙液分泌改善剤として利用することができる。本発明において、涙液分泌改善剤とは、涙液の減少や涙液の質的異常の改善効果を有する製剤を意味する。あるいは本発明の涙液分泌改善剤とは、涙液の分泌を促進する効果と涙液中へのタンパク質の分泌を促進する効果の少なくともいずれかを有する製剤であるということもできる。

本発明による涙液分泌改善剤は、涙液の減少や涙液の質的異常をきたした状態を改善するのに有効である。涙液の減少や涙液の質的異常には、乾燥感（目の乾き）、異物感、灼熱感、充血、眼痛、目の疲れ、眼精疲労、目のかゆみ、目の不快感、目が開けにくいなどの自覚症状が伴う。したがって、本発明の涙液分泌改善剤は、これらの不快症状の緩和に有効である。

あるいは本発明による組成物は、たとえば以下のような症状の治療、および／または予防を目的として利用することができる。

乾性眼障害

角結膜障害

乾性角結膜炎

涙液分泌減少症

眼球乾燥症

ドライアイ

加齢乾性眼

スチーブンスージョンソン症候群

角膜上皮障害

角膜上皮剥離

角結膜潰瘍

更に本発明は、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の眼科用組成物の製造における使用に関する。また本発明は、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の前記眼疾患の治療および／または予防における使用に関する。あるいは本発明は、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の前記眼疾患の治療用および／または予防用の組成物の製造における使用に関する。

乾性眼障害とは、シルマーテスト、綿糸法、涙液表層破壊時間（BUT）、クリアランステスト、あるいはラクトフェリン測定法等の公知の涙液検査によって、涙液の減少や涙液の質的異常が認められるものを言う。乾性眼障害を伴う疾患としては、びまん性表層角膜炎、点状表層角膜炎、糸状角膜炎等の乾性角結膜炎、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、ドライアイ、加齢乾性眼、あるいはスチーブンスージョンソン症候群等を示すことができる。涙液分泌を改善することにより、これらの乾性眼疾患を治療および／または予防することができる。

一方角結膜障害とは、フルオレセイン染色やローズベンガル染色により角膜上皮や角結膜に障害が認められるものを言う。角結膜障害を伴う疾患には、角膜上皮障害、角膜上皮剥離、あるいは角結膜潰瘍等を示すことができる。乾性眼障害を有する患者は、一般に前述のような自覚症状を訴えるが、必ずしも角結膜障害を伴うものではない。しかし乾性眼障害の進行につれて角結膜障害を伴うことがある。本発明の組成物は、その好ましい態様において、涙液の分泌促進作用に加え、涙液中へのタンパク質濃度の改善作用を併せ持つことから、角結膜障害の治療、あるいは予防に有効である。 β_2 アドレナリン受容体の刺激によって、涙液中のタンパク質濃度を向上させることができることは新規な知見である。

更に本発明は、コンタクトレンズの装用においても有用である。コンタクトレンズを装用した状態では、涙液は涙液レンズとして光学的な働きをしている。また生理学的に見れば、涙液はレンズによって外気から遮断された角膜への酸素供

- 10 -

給媒体としての役割を持つ。更にコンタクトレンズ装用者にとっては、レンズによる異物感を緩和する緩衝材としての涙液の作用も重要である。本発明による涙液分泌改善剤は、涙液分泌の促進によって、コンタクトレンズ装用者に対し、装用感の向上やコンタクトレンズによる視力矯正効果の改善などを期待することができる。

本発明の眼科用組成物は、公知の方法に従って、点眼剤、注射剤、眼軟膏剤、軟膏剤、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等の形態に製剤化されて経口的または非経口的に投与することができる。非経口的な製剤である、点眼剤、あるいは眼軟膏剤では、投与が手軽でしかも即効性を期待できる。また経口製剤では効果の持続性が期待できる。

あるいは本発明の組成物をコンタクトレンズに吸着、および／または含浸させることもできる。このような剤型を構成するコンタクトレンズは、視力矯正を目的とするものであることもできるし、あるいは単に薬剤の担体としての透明なフィルムを用いることもできる。後者の場合には、フィルムを可溶性のものとすることもできる。この態様においては、前記コンタクトレンズを眼球に接触させて持続的に涙液分泌を改善することができる。

本発明の組成物の各製剤における有効成分である選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の含有量は、投与方法等に応じて適宜変更することができる。例えば点眼剤の場合には、通常 0.00001~5 w/v%、好ましくは 0.0001~1 w/v%の有効成分を含有する。また点眼剤の pH は、一般的な眼科製剤に許容される範囲内にあればよい。具体的には、有効成分が安定で眼粘膜への刺激性が少ない pH、例えば pH 3~9、好ましくは 5~8.5、より好ましくは 5.5~7.5 の範囲とすることができる。また本発明による点眼剤の浸透圧は、眼粘膜への刺激性が少ない浸透圧とするのが好ましい。好ましい浸透圧は、具体的には、通常 150~450 mOsm 程度であり、好ましくは 260~360 mOsm を示すことができる。ある

- 11 -

いは生理食塩水に対する浸透圧比では、通常 0.6～2.0、好ましくは 0.7～1.7、より好ましくは 0.8～1.5 程度である。

本発明の組成物は、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬、および緩衝剤からなる点眼剤を含む。あるいは本発明による点眼剤は、更に等張化剤を含むことができる。本発明による点眼剤には、涙液を保持し眼表面を湿潤するために、粘稠化剤や湿潤剤を添加することができる。また涙液による眼表面の濡れを増強するために、界面活性剤や精油、あるいは精油成分等の濡れ増強剤を添加することもできる。本発明の点眼剤には、さらに通常点眼剤に配合されうる防腐剤、安定化剤、抗酸化剤、pH 調整剤、キレート剤、吸収促進剤などの常用の各種の添加剤を必要に応じて用いて製剤化することができる。

緩衝剤は、生理的な pH を与える化合物であれば限定されないが、投与量においては生体に対して副作用を示さない化合物が好ましい。緩衝剤としては、例えばホウ酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、酒石酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤、あるいはアミノ酸塩等が挙げられる。

等張化剤は、生理的な浸透圧を与えるために必要な糖類や塩類等からなる。等張化剤としては、ソルビトール、マンニトール、ブドウ糖等などの糖類、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどの多価アルコール類、塩化ナトリウム、塩化カリウムなどの塩類等が用いられる。

防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第 4 級アンモニウム塩、パラオキシ安息香酸メチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類、ソルビン酸及びその塩、クロロブタノール、グルコン酸クロルヘキシジン、アルキルポリアミノエチルグリシン等などが挙げられる。

粘稠化剤としては、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸およびそれらの塩等が挙げられる。

- 1 2 -

湿潤剤としては、例えば糖類や多価アルコールが用いられる。糖類には、ソルビトール、グルコース、マンニトール、デキストラン、アルギン酸（およびその塩）、コンドロイチン硫酸（およびその塩）、あるいはヒアルロン酸（およびその塩）等が含まれる。多価アルコールとしては、グリセリン、ポリエチレングリコール、あるいはプロピレングリコールなどを示すことができる。

界面活性剤には、非イオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、両性界面活性剤等に分類される各種の界面活性剤を利用することができる。たとえば非イオン系界面活性剤としては、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等を用いることができる。またカチオン性界面活性剤としては、アルキレンジアミン（エチレンジアミンなど）にポリオキシエチレン(POE)-ポリオキシプロピレン(POP)ブロックが付加した POE-POP ブロック置換アルキレンジアミンを示すことができる。またアニオン性界面活性剤には、アルキルベンゼンスルホン酸やアルキル硫酸塩などが含まれる。更に両性界面活性剤としては、塩酸アルキルポリアミノエチルグリシンなどを示すことができる。

精油としては、ハッカ油、ウイキョウ油、ローズ油、ベルガモット油等を用いることができる。また精油成分には、メントール、カンフル、あるいはボルネオール等を示すことができる。

安定化剤（溶解補助剤）としては、例えばポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、シクロデキストリン類、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等の水溶性高分子、エタノール等が用いられる。抗酸化剤としては、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム（エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム）、クエン酸ナトリウム等

- 13 -

が例示される。pH 調整剤としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂等が挙げられる。

本発明の組成物は、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬、賦形剤および滑沢剤からなる経口剤を含む。経口剤の場合には、製剤 1g 当たり、通常 0.3 μ g～300mg、好ましくは 30 μ g～150mg の選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を含有する。経口剤は常法に従い調製することができる。すなわち本発明の経口剤は、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、結合剤、その他の甘味料、着香剤、矯味剤、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤等の常用の各種添加剤を必要に応じて配合し製剤化することができる。賦形剤としては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、白糖、タルク、カオリン、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、あるいは結晶セルロース等が用いられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等が挙げられる。

また崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロースカルシウムや、低置換度ヒドロキシメチルセルロース等を用いることができる。結合剤には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロース高分子、アクリル酸高分子、メチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルアルコールなどが用いられる。

本発明の組成物の投与量は症状、年齢、剤型等により適宜選択されるが、点眼剤であれば、0.00001～5 w/v%のものを 1 日 1 回～数回点眼することにより、治療あるいは予防効果を期待できる。一方経口剤であれば、通常 1 日あたり 10 μ g～100mg を 1 回または数回に分けて投与すればよい。

発明を実施するための最良の形態

試験例 1

- 14 -

日本白色種雄性ウサギを用いて、 β アドレナリン受容体作動薬を含む点眼剤の涙液分泌促進作用を調べた。

1. 試験溶液の調製

各 β アドレナリン受容体作動薬は、リン酸塩緩衝液に溶解し、0.1 w/v%に調製して用いた。pHは6.0～7.5の範囲に調整した。実験に用いた化合物を以下に示す。対照にはリン酸塩緩衝液を用いた。

選択的 β_1 アドレナリン受容体作動薬

ドブタミン塩酸塩（フナコシ社）、

選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬

クレブテロール塩酸塩（シグマ社）

フェノテロール臭化水素酸塩（シグマ社）

プロカテロール塩酸塩（シグマ社）

2. 実験方法

ウサギ（12週令、体重2.0～2.5 kg）を一群6匹として使用した。試験溶液をウサギの片眼に50 μ l点眼し、涙液分泌量を試験溶液点眼の15～10分前の間、ならびに点眼後5～10分、20～25分間の計3回、以下の方法で測定した。ウサギの片眼に局所麻酔剤0.4 w/v%塩酸オキシブプロカイン（参天製薬）50 μ lを点眼し、5分後吸水紙にて残存する点眼液および涙液を一度吸い取り、下眼瞼部にあらかじめ重量を測定した5×35mmろ紙を挿入した。5分後にろ紙を回収、その重量を測定し、重量増加分を涙液分泌量とした。試験溶液点眼前の涙液分泌量を基礎分泌量とし、それぞれ基礎分泌量に対して増加した割合を涙液分泌増加率（%）とした。

3. 結果

表1に示すように、薬物間で差は見られるものの、いずれの選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の点眼においても、点眼投与前に対し涙液分泌増加率が向上した。一方、選択的 β_1 アドレナリン受容体作動薬であるドブタミンの涙液分泌

- 15 -

増加率は、点眼投与前に対し、5～10 分後で 8%、20～25 分後で-29%と、ほとんど向上しなかった。また、リン酸塩緩衝液でも、涙液分泌増加率の向上はほとんど認められなかった。すなわち、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬は、優れた涙液分泌促進作用を有していた。

表 1

	薬物濃度 (w/v%)	涙液分泌増加率(*)	
		投与後 5～10 分	投与後 20～25 分
ドブタミン	0.1	8	-29
クレブテロール塩酸塩	0.1	36	29
フェノテロール臭化水素酸塩	0.1	144	49
プロカテロール塩酸塩	0.1	118	43
リン酸塩緩衝液	—	9	5

※: % : 基礎分泌量に対して増加した割合

試験例 2

日本白色種雄性ウサギを用いて、 β アドレナリン受容体作動薬を含む点眼剤の涙液タンパク質分泌促進作用を調べた。

1. 試験溶液の調製

各 β アドレナリン受容体作動薬は、リン酸塩緩衝液に溶解し、0.1 w/v%に調製して用いた。pH は 6.0～7.5 の範囲に調整した。実験に用いた化合物と点眼剤の組成を、以下に示す。対照にはリン酸塩緩衝液を用いた。

選択的 β_1 アドレナリン受容体作動薬

ドブタミン塩酸塩 (フナコシ社)、

選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬

クレブテロール塩酸塩 (シグマ社)

フェノテロール臭化水素酸塩 (シグマ社)

プロカテロール塩酸塩 (シグマ社)

2. 実験方法

- 16 -

ウサギ（12週令、体重2.0～2.5kg）を一群6匹として使用した。試験溶液をウサギの片眼に50 μ l点眼し、涙液タンパク質濃度を試験溶液点眼の15～10分前の間、ならびに点眼後5～10、20～25の間の計3回、以下の方法で測定した。ウサギの片眼に局所麻酔剤0.4 w/v%塩酸オキシブプロカイン（参天製薬）50 μ lを点眼し、5分後吸水紙にて残存する点眼液および涙液を一度吸い取り、下眼瞼部にあらかじめ重量を測定した5×35mmろ紙を挿入した。5分後にろ紙を回収、その重量を測定し、重量増加分を涙液分泌量とした。涙液分泌量の測定後、得られたろ紙を1.5mlチューブに入れ、1mlのリン酸塩緩衝液(pH 7.4)を加えた後、30秒間攪拌した。ろ紙を捨て、3000回転/分で5分間遠心した後、上清にバイオラドタンパク質試験染色試薬を加えタンパク質の量を測定し、ろ紙中の総タンパク量を算出した。得られた総タンパク量と涙液分泌量から、涙液タンパク濃度を算出した。

試験溶液点眼前の涙液タンパク濃度を基礎タンパク濃度とし、それぞれ基礎タンパク濃度に対して増加した割合を涙液タンパク濃度増加率（%）とした。

3. 結果

表2に示すように、0.1 w/v%プロカテロールの涙液タンパク濃度増加率は、点眼投与前に対し、5～10分後で76%、20～25分後で109%とタンパク質濃度は増加していた。また、0.1 w/v%クレンプテロールおよび0.1 w/v%フェノテロールの涙液タンパク濃度増加率は、点眼投与前に対し、5～10分後では、いずれも16%であったが、20～25分後でそれぞれ53%、43%とタンパク質濃度は増加していた。一方、0.1 w/v%ドブタミンの涙液タンパク濃度増加率は、点眼投与前に対して、5～10分後で9%、20～25分後で-19%となり、ほとんど変化を認めなかった。すなわち選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬は、優れた涙液タンパク質分泌促進作用を有することが確認できた。

- 17 -

表 2

	薬物濃度 (w/v%)	涙液タンパク質濃度増加率(*)	
		投与後 5～10 分	投与後 20～25 分
ドブタミン	0.1	9	-19
クレンプテロール塩酸塩	0.1	16	53
フェノテロール臭化水素酸塩	0.1	16	43
プロカテロール塩酸塩	0.1	78	109
リン酸塩緩衝液	—	-3	4

*: % : 基礎分泌量に対して増加した割合

試験例 3 全身投与における効果

日本白色種雄性ウサギを用いて、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を含む注射剤の涙液分泌促進作用、および涙液タンパク質分泌促進作用を調べた。

1. 試験溶液の調製方法

クレンプテロール塩酸塩を生理食塩液に溶解（濃度 $50\mu\text{g} / \text{ml}$ ）して使用した。pH は 6.0～7.5 の範囲に調整した。対照には生理食塩液を用いた。

2. 実験方法

ウサギ（11～12 週齢、体重 2.4～2.6kg）を一群 6 匹として用いた。試験溶液を耳静脈より 1 匹あたり $50\mu\text{g}$ ずつ投与した。涙液分泌量を試験溶液投与の 15～10 分前ならびに投与後 5～10、20～25、40～45 分、60～65 分および 120～125 分の計 6 回、以下の方法で測定した。ウサギの片眼に局所麻酔剤 0.4 w/v% 塩酸オキシプロカイン（参天製薬） $50\mu\text{l}$ を点眼し、5 分後吸水紙にて残存する点眼液および涙液を一度吸い取り、下眼瞼部にあらかじめ重量を測定した $5\times 35\text{mm}$ ろ紙を挿入した。5 分後にろ紙を回収、その重量を測定し、重量増加分を涙液分泌量とした。涙液分泌量の測定後、得られたろ紙を 1.5ml チューブに入れ、1ml のリン酸緩衝液(pH 7.4)を加えた後、30 秒間攪拌した。ろ紙を捨て、3000 回転/分で 5 分間遠心した後、上清にバイオラドタンパク質試験染色試薬を加えタンパク質の量を測定し、ろ紙中の総タンパク量を算出した。得られた総タンパク量と涙液分泌量から、涙液タンパク濃度を算出した。試験溶液投与前の涙液

分泌量を基礎分泌量とし、それぞれ基礎分泌量に対して増加した割合を涙液分泌増加率(%)とし、また、試験溶液投与前の涙液タンパク濃度を基礎タンパク濃度とし、それぞれ基礎タンパク濃度に対して増加した割合を涙液タンパク濃度増加率(%)とした。

3. 結果

表3に示すように、クレブテロールの静脈内投与により、涙液分泌量の有意な増加が認められた。また、涙液タンパク濃度の有意な増加が認められた。すなわち、全身投与においても涙液分泌改善効果を有することが認められた。これにより、経口投与においても同様の効果が示されることが類推された。

表 3

		投与後の経過時間(分)				
		5-10	20-25	40-45	60-65	120-125
クレブテロール塩酸塩	涙液分泌増加率(%)	155	146	133	68	58
	涙液タンパク質濃度増加率(%)	139	148	179	188	171
生理食塩水	涙液分泌増加率(%)	6	18	-2	11	-4
	涙液タンパク質濃度増加率(%)	-3	14	7	20	18

試験例1～3より、本発明の涙液分泌改善剤は、涙液分泌促進作用および涙液タンパク濃度増加作用を有し、かつ、 β_1 アドレナリン受容体に対する薬理活性が低いことから、心臓に対する副作用の少ない乾性眼障害および／または角結膜障害による疾患の予防剤あるいは治療剤として有用であることが認められた。

実施例 1

選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬としてビルブテロール塩酸塩を含む、経口投与用の錠剤を調製した。

コーンスターチ 290g、結晶セルロース 500g、カルボキシメチルセルロースカルシウム 210g、ビルブテロール塩酸塩 50g を混合し、常法によって、造粒、乾燥、解砕して散剤とした。更にこの散剤に適量のスチアリン酸マグネシウム適量

- 19 -

を加えて混合し、打錠用混合粉とした。得られた打錠用混合粉を打錠して錠剤（1錠あたり、ヒルブテロール塩酸塩 10mg 含有）を得た。この錠剤は、体重 50kg の成人男性に 1 日 1 ～ 6 錠を投与する。

実施例 2

選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬としてフェノテロール臭化水素酸塩を含む、点眼剤を調製した。

点眼剤の組成（100ml 中）

フェノテロール臭化水素酸塩	100mg
塩化ナトリウム	0.500g
塩化カリウム	0.080 g
リン酸二水素ナトリウム	0.150g
リン酸水素二ナトリウム	0.100g
エデト酸ナトリウム	0.005g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適量
滅菌精製水	適量
全量	100ml

水約 80 ml に徐々にエデト酸ナトリウムを溶解した。エデト酸ナトリウム溶液に、リン酸二水素ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウムを加えて溶解した。次に、その溶液に塩化ナトリウム及び塩化カリウムを加えて溶解した。更にフェノテロール臭化水素酸塩を加えて溶解し、0.1N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を約 6.0～7.5 に調整し、全量を 100ml とした。調製した点眼剤は、孔径 0.2 μ m の酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器に充填した。この点眼剤を 1 回 1 ～ 3 滴、1 日 3 ～ 6 回点眼する。

実施例 3

選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬としてサルブタモール硫酸塩を含む、点眼剤を調製した。

- 20 -

点眼剤の組成 (100ml 中)

サルブタモール硫酸塩	100mg
塩化ナトリウム	0.500g
塩化カリウム	0.080 g
リン酸二水素ナトリウム	0.150g
リン酸水素二ナトリウム	0.100g
エデト酸ナトリウム	0.005g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適量
滅菌精製水	適量
全量	100ml

実施例 2 と同様の方法で調製する。この点眼剤を 1 回 1 ～ 3 滴、1 日 3 ～ 6 回点眼する。

実施例 4

選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬としてプロカテロール塩酸塩を含む点眼剤を調製した。

点眼剤の組成 (100ml 中)

プロカテロール塩酸塩	10mg
塩化ナトリウム	0.700g
塩化カリウム	0.100 g
ホウ酸	1.000g
ホウ砂	0.200g
エデト酸ナトリウム	0.050g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適量
滅菌精製水	適量
全量	100ml

- 21 -

水約 80ml に徐々にエデト酸ナトリウムを溶解した。エデト酸ナトリウム溶液に、ホウ酸及びホウ砂を加えて溶解した。次に、その溶液に塩化ナトリウム及び塩化カリウムを加え、溶解した。続いてプロカテロール塩酸塩を加えて溶解し、0.1N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を約 6.0~7.5 に調整し、全量を 100ml とした。点眼剤は、孔径 0.2 μ m の酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器に充填した。この点眼剤を 1 回 1~3 滴、1 日 3~6 回点眼する。

実施例 5

選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬としてビルブテロール塩酸塩を含む点眼剤を調製した。

点眼剤の組成 (100ml 中)

ビルブテロール塩酸塩	10mg
塩化ナトリウム	0.700g
塩化カリウム	0.100 g
ホウ酸	1.000g
ホウ砂	0.200g
エデト酸ナトリウム	0.050g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適量
滅菌精製水	適量
全量	100ml

実施例 4 と同様の方法で調製する。この点眼剤を 1 回 1~3 滴、1 日 3~6 回点眼する。

実施例 6

選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬としてクレンブテロール塩酸塩を含む点眼剤を調製した。

クレンブテロール塩酸塩	1 mg
-------------	------

- 22 -

塩化ナトリウム	0.500g
塩化カリウム	0.080g
リン酸二水素ナトリウム	0.150g
リン酸水素二ナトリウム	0.100g
エデト酸ナトリウム	0.005g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適量
滅菌精製水	適量
全量	100ml

実施例 2 と同様の方法で調製する。この点眼剤を 1 回 1 ～ 3 滴、1 日 3 ～ 6 回点眼する。

産業上の利用の可能性

本発明によって、心臓に対する副作用の少ない眼科用組成物が提供された。本発明の組成物は、涙液の分泌促進作用に優れるとともに、涙液中へのタンパク質の分泌を促す作用を併せ持つ。涙液中のタンパク質には、角膜の機能維持や修復に関与する成分が含まれていることから、本発明の組成物は各種眼科疾患の治療や予防に有用である。

本発明の組成物は、たとえば、乾性眼障害や角結膜障害による疾患の予防剤、あるいは治療剤として利用することができる。

- 23 -

請求の範囲

1. 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を有効成分として含有することを特徴とする乾性眼障害および／または角結膜障害による疾患の治療用および／または予防用の組成物。
2. 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を有効成分として含有することを特徴とする、乾性角結膜炎、涙液分泌減少症、眼球乾燥症、ドライアイ、加齢乾性眼、スチーブンスージョンソン症候群、角膜上皮障害、角膜上皮剥離、角結膜潰瘍からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の治療用および／または予防用の組成物。
3. 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬の、 β_2 アドレナリン受容体への選択性がイソプロテレノールの10倍以上高いことを特徴とする請求項1または請求項2に記載の組成物。
4. 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬が、クレンプテロール、フェノテロール、プロカテロール、サルブタモール、サルメテロール、ヘキサプレナリン、ビルブテロール、マブテロール、バンブテロール、フォルモテロール、メルアドリン、ツロブテロール、およびレボサルブタモールまたはそれらの塩類からなる群から選択される1種または複数の化合物である請求項1～請求項3のいずれかに記載の組成物。
5. 経口投与の製剤であることを特徴とする請求項1～請求項4のいずれかに記載の組成物。
6. 非経口投与の製剤であることを特徴とする請求項1～請求項4のいずれかに記載の組成物。
7. 非経口投与の製剤が点眼剤または眼軟膏であることを特徴とする請求項6に記載の組成物。

- 2 4 -

8. 点眼剤または眼軟膏全体に対して0.00001～5 w/v%の選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を含む請求項7に記載の組成物。
9. 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を投与する工程を含む、涙液分泌の改善方法。
10. 涙液分泌の改善が、涙液の分泌量の増加、および／または涙液中のタンパク質濃度の上昇である請求項9に記載の涙液分泌の改善方法。
11. β アドレナリン受容体作動薬を有効成分とする涙液分泌改善剤の副作用を軽減する方法であって、 β アドレナリン受容体作動薬として β_2 アドレナリン受容体に選択的な刺激活性を有する化合物を用いる方法。
12. 選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬を有効成分として含有することを特徴とする涙液分泌改善用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08623

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K45/00, A61K31/137, A61K31/44, A61K31/4704, A61K9/08, A61K9/06, A61P27/02, A61P43/00, 111

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K45/00, A61K31/00-80

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	A. D. Petounis & P. Akritopoulos, "Influence of topical and systemic β -blockers on tear production", International Ophthalmology 13:75-80 (1989)	1-8, 12
Y	US, 5314916, A (Alcon Laboratories, Inc.), 24 May, 1994 (24.05.94), Full text (Family: none)	1-8, 12
Y	EP, 234854, A2 (EYE RESEARCH INSTITUTE OF THE RETINA FOUNDATION), 02 September, 1987 (02.09.87), Full text & JP, 62-246524, A & US, 4753945, A & US, 4956348, A	1-8, 12
Y	JP, 1-52727, A (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 28 February, 1989 (28.02.89), Full text (Family: none)	1-8, 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 March, 2001 (06.03.01)Date of mailing of the international search report
21 March, 2001 (21.03.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08623

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The above claims pertain to "methods for treatment of the human body by therapy"
(Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ A61K45/00, A61K31/137, A61K31/44, A61K31/4704, A61K9/08, A61K9/06, A61P27/02, A61P43/00, 111		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ A61K45/00, A61K31/00-80		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	A. D. Petounis & P. Akritopoulos, "Influence of topical and systemic β -blockers on tear production", International Ophthalmology 13:75-80(1989)	1-8, 12
Y	US, 5314916, A (Alcon Laboratories, Inc.) 24.5月.1994 (24.05.94) 文献全体 ファミリーなし	1-8, 12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 06.03.01	国際調査報告の発送日 21.03.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大宅 郁治	4 P 9737
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 234854, A2 (EYE RESEARCH INSTITUTE OF THE RETINA FOUNDATION) 2. 9月. 1987 (02. 09. 87) 文献全体 &JP, 62-246524, A &US, 4753945, A &US, 4956348, A	1-8, 12
Y	JP, 1-52727, A (参天製薬株式会社) 28. 2月. 1989 (28. 02. 89) 文献全体 ファミリーなし	1-8, 12

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9-11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
上記請求項に記載されているものは、「治療による人体の処置方法」に該当する。（特許協力条約に基づく規則39.1(iv)）
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。